



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07K 5/075, 1/02</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/58553</p> <p>(43) 国際公開日 1999年11月18日(18.11.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02199</p> <p>(22) 国際出願日 1999年4月26日(26.04.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/125991 1998年5月8日(08.05.98) JP 特願平10/207605 1998年7月23日(23.07.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)(JP/JP) 〒104-8315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者, 出願人 (米国についてのみ) 岸下明弘(KISHISHITA, Akihiro)(JP/JP) 長嶋一孝(NAGASHIMA, Kazutaka)(JP/JP) 石田寛敏(ISHIDA, Hirotoshi)(JP/JP) 永井 武(NAGAI, Takeshi)(JP/JP) 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 中央研究所内 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 BR, CA, CN, HU, KR, MX, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: NOVEL ASPARTAME DERIVATIVE CRYSTAL AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 新規アスパルテーム誘導体結晶及びその製造法</p> <p>(57) Abstract A methyl ester of N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L-α-aspartyl]-L-phenylalanine (A-form crystals) having characteristic X-ray diffraction peaks, e.g., at diffraction angles of at least 6.0°, 24.8°, 8.2°, and 16.5° (2θ, CuKα line) is dried to a water content below 3 wt.%. The thus-dried crystals are novel crystals (C-form crystals) of the methyl ester of N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L-α-aspartyl]-L-phenylalanine which have an excellent rate of dissolution. These crystals, when examined by X-ray powder diffractometry, have characteristic X-ray diffraction peaks at least at diffraction angles of 7.1°, 19.8°, 17.3°, and 17.7° (2θ, CuKα line). When the C-form crystals are in the form of granules, they have further improved solubility.</p>		

(57)要約

例えば、少なくとも 6.0° 、 24.8° 、 8.2° 及び 16.5° の回折角度 (2θ 、CuK α 線) において回折X線の特有のピークを示す N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステル (A型結晶) を水分含量が3重量%未満になるまで乾燥する。このように乾燥処理した結晶は、溶解速度の優れた N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの新規な結晶 (C型結晶) であって、この結晶は粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも 7.1° 、 19.8° 、 17.3° 及び 17.7° の回折角度 (2θ 、CuK α 線) において回折X線の特有のピークを示す。C型結晶は、顆粒にすれば溶解性が更に改善される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書

新規アスパルテーム誘導体結晶及びその製造法

(技術分野)

本発明は、高甘味度甘味物質 $N - [N - (3, 3 - \text{ジメチルブチル}) - L - \alpha - \text{アスパルチル}] - L - \text{フェニルアラニンメチルエステル}$ の、溶解性に優れる新規な結晶及びその製造方法並びに溶解性に優れる前記結晶の顆粒に関する。因みに、 $L - \alpha - \text{アスパルチル} - L - \text{フェニルアラニンメチルエステル}$ は、周知の通り、既に商業化の確立されたアミノ酸系高甘味度甘味料の一種で APM またはアスパルテームと略称されている。従って、本発明に係わる前記甘味物質は、APM またはアスパルテーム (Aspartame) の誘導体と考えることができ、そこで以下、これを、 $N - (3, 3 - \text{ジメチルブチル}) - \text{APM}$ と略記する。また、この甘味物質は、文献によっては NM (ネオテーム Neotame) と略称されていることもある。

(背景技術)

$N - (3, 3 - \text{ジメチルブチル}) - \text{APM}$ は、甘味効力が、重量比でアスパルテームの少なくとも 50 倍であり、シュクロース (食卓砂糖) の約 10,000 倍であるため、非常に強力な甘味剤を構成することができる。

甘味剤は、主として、食品中に使用して人によって消費されることを目的とするものであるので、不純物や分解物を事実上含まない高純度のものを得ることができるような方法によって調製されなければならない。更に、このような方法は、工業規模で使用可能とするために、再現性が

あり比較的低いコストであるように確立されていなければならない。

既に知られているN-(3, 3-ジメチルブチル)-APMの結晶構造は、WO 95/30689にIRスペクトルデータとして記載されている。また、本発明者等は、この結晶は、単結晶構造解析の結果、1水和物であり、粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも 6.0° 、 24.8° 、 8.2° 及び 16.5° の回折角度(2θ 、CuK α 線)において回折X線の特有のピークを示すことを確認した。そして、本発明者等は、便宜上この結晶をA型結晶と称することにした。

しかしながら、上記のA型結晶は、水に対する溶解速度が遅く、製品品質の面から商業上、工業上問題となっていた。

このような従来技術の背景下に、本発明の課題は、溶解性の改善された、高甘味度甘味料であるN-(3, 3-ジメチルブチル)-APMの新規な結晶及びその製造方法並びに溶解性の改善された前記結晶の顆粒を提供することである。

(発明の開示)

本発明者等は、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、乾燥しているA型結晶の水分含量は、通常、3～6重量% (結晶水を含む)であるが、このA型結晶を更に乾燥し、水分含量を3%未満とすることにより、結晶水が脱離した溶解性の改善されたN-(3, 3-ジメチルブチル)-APMの新規な結晶が得られること、またこの新規な結晶は顆粒の形態にすることにより溶解性が更に改善されることを見だし、このような知見に基づいて本発明を完成するに至った。因みに、この新規な結晶は、C型結晶と称することにした。

すなわち、本発明は、CuK α 線を用いる粉末X線回折法で測定した場合に、A型結晶とは異なる回折角度において、即ち、少なくとも $7.$

1°、19.8°、17.3°及び17.7°の回折角度(2θ)において回折X線の特有のピークを示すことを特徴とするN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの新規な結晶(C型結晶)及びそのような結晶の製造法並びに前記新規な結晶の顆粒に関するものである。

本発明のC型結晶は、先に説明したように、例えば、A型結晶を水分含量が3重量%未満となるまで乾燥することにより得ることができる。

N-(3,3-ジメチルブチル)-APMの製造方法は各種の合成法など種々のものが知られているが、本発明の結晶はN-(3,3-ジメチルブチル)-APMそのものの製造方法に依らずに得られることは言うまでもない。

A型結晶を乾燥して本発明のC型結晶を得るための乾燥装置には、特別の制限はなく、通気乾燥機、流動乾燥機、真空乾燥器、スプレードライヤー、マイクロドライヤー等を広く用いることができるが、好ましくは真空乾燥器である。

N-(3,3-ジメチルブチル)-APMの本発明者による新規な結晶であるC型結晶の顆粒の製造にも特別の制限はなく、従来この分野で採用されている公知の顆粒化方法に適宜準じて行うことができる。例えば、乾式造粒法によることもできるし、湿式造粒法によることもできる。具体的には、顆粒の製造法は、混合造粒、圧扁造粒、押出造粒、流動造粒、転動造粒、解砕造粒、スプレーコーティング、タブレッティング、その他のいずれの方法によってもよいが、熱負荷が少なく、また、製造プロセス等の複雑さを避けるためには、圧扁造粒等の乾式造粒法によることが、工業上有利である。

本発明のN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの顆粒には、用途によっては、使い勝手を良くする目的であるいは甘味質改善の目的で、本発明による改善された溶解性を損なわない範囲で、従来の高甘味度甘

味料組成物の場合と同じように、糖アルコール類、オリゴ糖類、食物繊維などの希釈剤や賦形剤、あるいはまた他の例えば、アリテーム、サッカリンなどの高甘味度合成甘味料を配合することができる。この場合の希釈剤や賦形剤には、スクロース、ブドウ糖などの低甘味度甘味料も含まれる。

所定の粒径範囲の顆粒は、上のようにして製造された顆粒を篩分に付するなど、これまた従来公知の方法に適宜よることができる。

N-(3, 3-ジメチルブチル)-APMは、原末よりも例えば粒径100～1400 μ m、好ましくは100～500 μ mの範囲の顆粒にすることにより溶解性が一段と改善されることは、例えば後掲検査例2から明らかである。粒径が上記範囲より小さいとダマ化抑制が弱くなり、一方上記範囲を超えると比表面積が小さくなり、ともに溶解性改善効果が低下する。

(発明を実施するための最良の形態)

以下、参考例及び実施例により本発明を更に詳細に説明する。

参考例1：N-(3, 3-ジメチルブチル)-APMの調製

ガス状の水素を液体層へ極めて良好に移行することが確実にできるような攪拌羽根を装備した反応器の中へ、攪拌しながら連続的に以下のものを投入した。即ち、イオン交換水700ml、酢酸4.21ml、10%パラジウム炭素20g、メタノール1,300ml、アスパルテーム56g、および3, 3-ジメチルブチルアルデヒド25mlである。

反応器を窒素ガス気流で充填した後、反応混合物を流速200ml/分で室温において水素化した。反応の進行を、反応混合物をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で生成物を分析することによりモニターした。6時間の水素化反応の後、この反応を窒素ガス

気流で反応器を満たし、触媒を微細孔フィルター（ $0.45\mu\text{m}$ ）で濾過することにより停止した。

得られた濾過液（ 1.494g ）を分析した結果、収率は 81% であった。続いてこの濾過液を 281g まで濃縮し、メタノールを除去し、 10°C で一晩攪拌しながら結晶を析出させた。最終的に、 87g のN-（3，3-ジメチルブチル）-APM白色湿結晶（収率 77% ）を、高純度（ 99% 以上、HPLC）で得た。

参考例2：A型結晶の製造

参考例1において調製したN-（3，3-ジメチルブチル）-APMの一部を使用して、N-（3，3-ジメチルブチル）-APMの濃度が3重量%となるようにN-（3，3-ジメチルブチル）-APM水溶液 100g を調製した（ 60°C で溶解）。次に、これを 60°C から 30°C まで5分間かけて攪拌しながら冷却した。液温が 30°C に到達したところで白色結晶が起晶を開始した。液温を 30°C に保持し、一晩熟成させた後に結晶を濾取した。

（a）上記で得られた湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。得られた粉末X線回折図を図1に示す。

図から明らかなごとく、この湿結晶は少なくとも 6.0° 、 24.8° 、 8.2° 及び 16.5° に特徴的な回折ピークを示し、A型結晶であった。

また、（b）この湿結晶を 50°C に設定された真空乾燥器内に設置し、水分含量が5重量%になるまで乾燥を行った。このようにして得られた乾燥結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で測定した結果、やはりA型結晶であった。

更に、IRスペクトル（KBr）測定の結果、WO 95/30689に記載の値と一致した。

実施例 1 : C 型結晶の製造

上述の水分含量が 5 重量 % の乾燥 A 型結晶を真空乾燥器で、継続して水分含量が 0.8 重量 % となるまで乾燥した。乾燥結晶（原末）の平均粒径は約 50 μm であった。

この乾燥結晶を $\text{CuK}\alpha$ 線を用い、粉末 X 線回折法で回折 X 線を測定した。得られた粉末 X 線回折図を図 2 に示す。

図から明らかなごとく、乾燥結晶は少なくとも 7.1° 、 19.8° 、 17.3° 及び 17.7° において特徴的な回折ピークを示した。先に言及したように、この結晶は、C 型結晶である。

検査例 1 : 乾燥結晶の溶解速度測定

A 型結晶（参考例 2 の（b））及び C 型結晶（実施例 1）の溶解速度を、以下に示す方法で測定した。すなわち、各結晶約 300 mg を内径 8 mm ϕ 、深さ 12 mm の打錠ウスに入れ、井内盛栄堂製「ハイプレッシャー ジャッキ」-1 型」を用いて 300 kg/cm² G で打錠し、溶解速度測定用試料を調製した。溶解速度測定は、富山産業株式会社製「DISSOLUTION TESTER (NTR-6100)」を使用し、打錠面のみが露出した打錠ウスを 20 $^\circ\text{C}$ に保たれた 300 ml のイオン交換水に投入し、攪拌回転数を 200 rpm とし、固有溶解速度を測定した。

その結果、A 型結晶は 30 分で 17 mg、60 分で 34 mg、そして 120 分で 69 mg が溶出したのに対し、C 型結晶は 30 分で 25 mg、60 分で 42 mg、そして 120 分で 86 mg も溶出した。

以上から明らかなように、本発明の C 型結晶は、A 型結晶に比べ、溶解性が著しく改善された有用な結晶であることが判明した。

実施例 2 : C 型結晶の顆粒の製造

実施例 1 におけると同様にして得られた C 型結晶（原末、平均粒径約

50 μm) を1回に約300mgずつ内径8mm ϕ 、深さ12mmの打錠ウスに入れ、井内盛栄堂製「ハイプレッシャージャッキJ-1型」を用いて300kg/cm²Gで打錠による乾式圧縮成型をし、解砕後篩分して所定の粒径範囲(100~500 μm 及び500~1400 μm)の顆粒画分を分画した。

検査例2：C型結晶(原末)とその顆粒の溶解速度測定

1L溶出試験機(日本薬局方、パドル法、100rpm)により、水900ml(20℃)を使用し、これにサンプル0.5gを投入して溶解時間の測定を行った(終点は目視確認)。

すなわち、前記実施例1で得られたC型結晶(原末、平均粒径約50 μm)および上記実施例2で得られたC型結晶の顆粒(粒径100~500 μm 及び500~1400 μm)のそれぞれについて、上記方法による溶解時間の測定を行った。

結果は、原末の溶解時間は55分であったのに対し、顆粒の溶解時間は粒径100~500 μm で16分、粒径500~1400 μm で37分に過ぎなかった。

上記検査例1および2の結果より、高甘味度合成甘味料であるN-(3,3-ジメチルブチル)-APMは、A型結晶を乾燥してC型結晶に変換することにより溶解性が改善され、またC型結晶は顆粒化することにより溶解性が更に改善されることがわかる。

(図面の簡単な説明)

図1： A型結晶の粉末X線回折図である。

図2： C型結晶の粉末X線回折図である。

(産業上の利用の可能性)

N - (3 , 3 - ジメチルブチル) - A P M の溶解性が著しく改善された有用な結晶を提供でき、卓上甘味料、飲料生産用甘味料その他の甘味料として使用可能である

請求の範囲

1. 少なくとも 7.1° 、 19.8° 、 17.3° 及び 17.7° の回折角度 (2θ 、CuK α 線) において回折X線の特有のピークを示すことを特徴とする N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの新規結晶。
2. 少なくとも 6.0° 、 24.8° 、 8.2° 及び 16.5° の回折角度 (2θ 、CuK α 線) において回折X線の特有のピークを示す N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルを水分含量が3重量%未満になるまで乾燥することを特徴とする請求項1に記載の新規結晶の製造方法。
3. 粒径が $100 \sim 1400 \mu\text{m}$ の範囲にあることを特徴とする請求項1に記載の N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの新規結晶の顆粒。

図 1

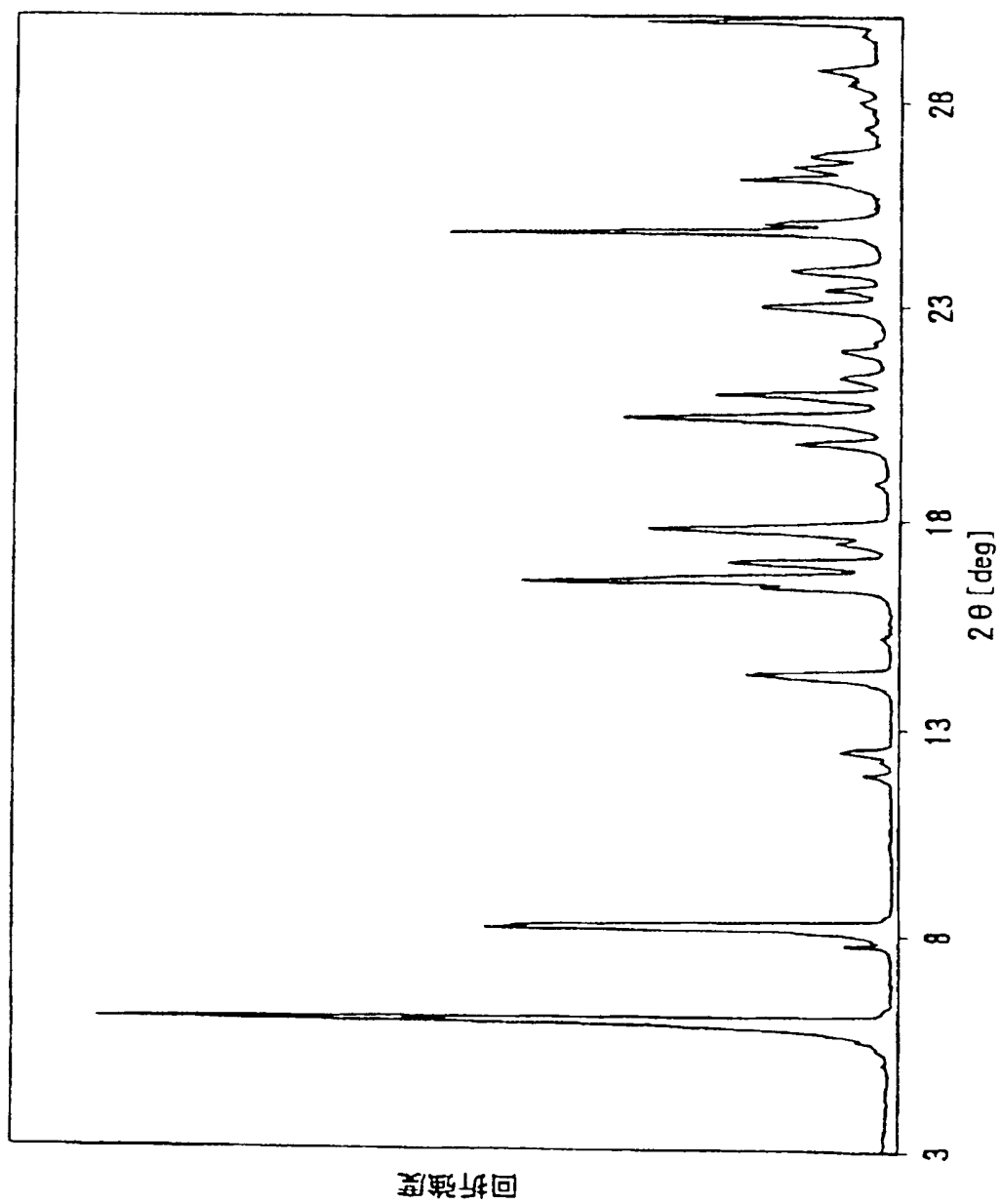
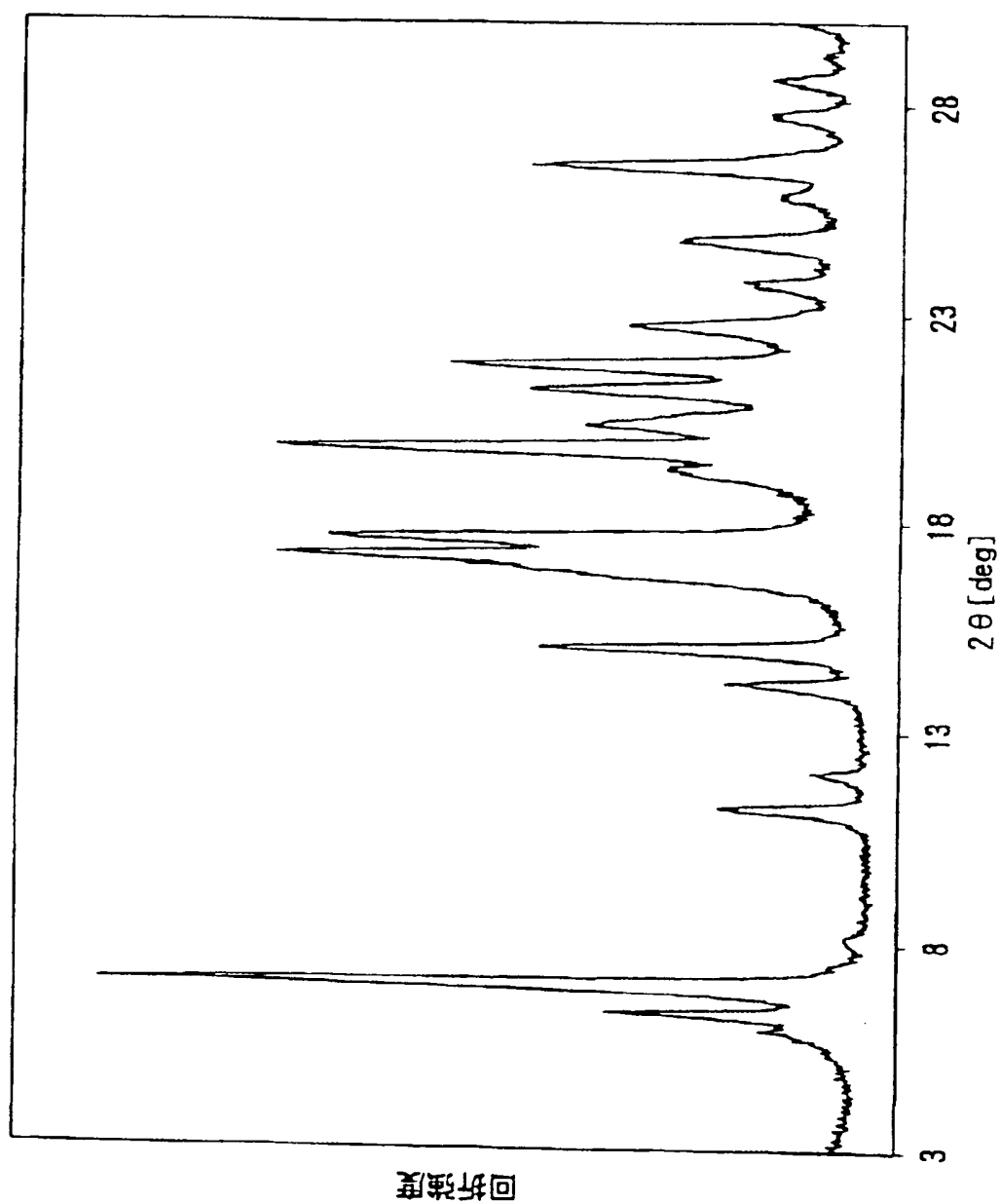


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02199

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁶ C07K5/075, C07K1/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁶ C07K5/075, C07K1/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 9-512809, A (Nofre Claude), 22 December, 1997 (22. 12. 97), Claims & WO, 95/30689, A1 & EP, 758346, A1	1-3
A	JP, 4-346769, A (Ajinomoto Co., Inc.), 2 December, 1992 (02. 12. 92), Claims ; Examples & EP, 514937, A1 & US, 5473097, A	1-3
A	JP, 2-243699, A (Ajinomoto Co., Inc.), 27 September, 1990 (27. 09. 90), Claims ; Examples & EP, 362706, A1 & US, 5543554, A	1-3
A	JP, 3-27398, A (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.), 5 February, 1991 (05. 02. 91), Claims ; Examples & EP, 405273, A1	1-3
A	JP, 3-204895, A (Ajinomoto Co., Inc.), 6 September, 1991 (06. 09. 91), Claims ; Examples (Family: none)	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
7 July, 1999 (07. 07. 99)

Date of mailing of the international search report
21 July, 1999 (21. 07. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02199

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 59-172444, A (Ajinomoto Co., Inc.), 29 September, 1984 (29. 09. 84), Claims ; Examples & EP, 119837, A1 & US, 4579747, A	1-3
A	JP, 63-33396, A (Ajinomoto Co., Inc.), 13 February, 1988 (13. 02. 88), Claims ; Examples & EP, 255092, A1 & US, 4810818, A	1-3
A	JP, 63-44592, A (Tosoh Corp.), 25 February, 1988 (25. 02. 88), Claims ; Examples & EP, 256513, A1 & US, 4831180, A	1-3
A	JP, 63-177774, A (Ajinomoto Co., Inc.), 21 July, 1988 (21. 07. 88), Claims ; Examples (Family: none)	1-3
A	JP, 60-37949, A (Ajinomoto Co., Inc.), 27 February, 1985 (27. 02. 85), Claims ; Examples (Family: none)	1-3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ C07K 5/075, C07K 1/02		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ C07K 5/075, C07K 1/02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
BIOSIS(DIALOG), WPI(DIALOG), CA(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 9-512809, A (ノーフル クロード) 22. 12月. 1997 (22. 12. 97) 特許請求の範囲 & WO, 95/30689, A1 & EP, 758346, A1	1-3
A	JP, 4-346769, A (味の素株式会社) 2. 12月. 1992 (02. 12. 92) 特許請求の範囲、実施例 & EP, 514937, A1 & US, 5473097, A	1-3
A	JP, 2-243699, A (味の素株式会社) 27. 9月. 1990 (27. 09. 90) 特許請求の範囲、実施例 & EP, 362706, A1 & US, 5543554, A	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
07. 07. 99	21.07.99	
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4N 9152
日本国特許庁 (ISA/J P)	富永 みどり	印
郵便番号 100-8915	電話番号 03-3581-1101	内線 3488
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 3-27398, A (三井東圧株式会社) 5. 2月. 1991 (05. 02. 91) 特許請求の範囲、実施例 & EP, 405273, A1	1-3
A	JP, 3-204895, A (味の素株式会社) 6. 9月. 1991 (06. 09. 91) 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-3
A	JP, 59-172444, A (味の素株式会社) 29. 9月. 1984 (29. 09. 84) 特許請求の範囲、実施例 & EP, 119837, A1 & US, 4579747, A	1-3
A	JP, 63-33396, A (味の素株式会社) 13. 2月. 1988 (13. 02. 88) 特許請求の範囲、実施例 & EP, 255092, A1 & US, 4810818, A	1-3
A	JP, 63-44592, A (東ソー株式会社) 25. 2月. 1988 (25. 02. 88) 特許請求の範囲、実施例 & EP, 256513, A1 & US, 4831180, A	1-3
A	JP, 63-177774, A (味の素株式会社) 21. 7月. 1988 (21. 07. 88) 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-3
A	JP, 60-37949, A (味の素株式会社) 27. 2月. 1985 (27. 02. 85) 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-3